

Sarkomerik Hipertrofik Kardiyomiyopatide Ani Kardiyak Ölüm Prediktörleri: Girişimsel Tedavi Öncesinde ve Sonrasında İleri Görüntüleme Metotlarının Kullanımı

Sarkomerik Hipertrofik Kardiyomiyopatide Ani Kardiyak Ölüm Prediktörleri

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), sol ventrikül miyokardında anormal ve asimetrik hipertrofi ile karakterize, otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır.²¹⁷ Genel toplumda prevalansının 1/500 ile 1/200 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹⁸⁹ Genetik testler neticesinde HKM'li hastaların yaklaşık %40-60'ında patojenik tek gen varyantları tespit edilmiştir. Bu varyantların çok büyük bir kısmı ise sarkomerik protein genlerinde yer almaktadır. En sık olarak etkilenen sarkomerik protein genleri; beta-kardiyak miyozin (*MYH7*) ve kardiyak miyozin bağlayıcı protein C'dir (*MYBPC3*). Daha nadir olarak ise kardiyak troponin T (*TNNT2*), kardiyak troponin I (*TNNI3*), alfa-tropomiyozin (*TPM1*), kardiyak alfa-aktin (*ACTC1*), miyozin hafif zincir 2 (*MYL2*) ve miyozin hafif zincir 3 (*MYL3*) gen mutasyonları izlenebilir.^{218,219}

HKM, genç bireylerde ve atletlerde ani kardiyak ölümün (AKÖ) başlıca sebeplerindendir. HKM'li yetişkin bireylerde yıllık AKÖ insidansı yaklaşık %1 civarındadır. Bu nedenle, AKÖ ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve yüksek riskli hastaların saptanması büyük önem taşımaktadır.^{220,221}

Bu amaç doğrultusunda, 2011 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, HKM'li hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu kararını belirleyebilmek adına bir AKÖ risk hesaplama modeli geliştirildi. Bu hesaplama modelinin bileşenleri arasında; ailede AKÖ öyküsü, yakın zamanda açıklanamayan senkop öyküsü, non-sustained ventriküler taşikardi (NSVT), egzersiz sırasında anormal kan basıncı yanıtı ve maksimum sol ventrikül duvar kalınlığı yer almaktaydı. 2014 yılında ise benzer bir risk hesaplama aracı, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından yayımlanmış olup; yaş, sol atriyum çapı ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu gibi parametreler modele ilave edilmiştir.^{222,223}

Son olarak 2020 yılında yayımlanan AHA kılavuzunda, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventriküler apikal anevrizma varlığı ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) yaygın geç gadolinyum tutulumu (LGE), HKM'li hastalarda AKÖ için yüksek risk belirteçleri olarak tanımlanmıştır.¹⁸³

Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

HKM'de sol ventrikül sistolik fonksiyonu sıklıkla hiperdinamiktir. Öte yandan, difüz miyokardiyal fibrozisin sonucu olarak son dönem hastalarda sol ventrikülün sistolik fonksiyonu bozulabilir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, transtorasik ekokardiyografide (TTE) ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %50'nin altında olması şeklinde tanımlanır ve hastaların yaklaşık %9'unda meydana geldiği düşünülmektedir.²²⁴ HKM'de sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişenlerde prognoz oldukça kötüdür. Bu hastalar AKÖ ve malign ventriküler aritmiler açısından yüksek risk altındadır. Güncel AHA kılavuzu, bu hasta grubunda sınıf 2a endikasyonla ICD implantasyonunu önermektedir.¹⁸³

Bazı durumlarda ise EF korunmasına rağmen longitudinal kontraktıl fonksiyonda subklinik bozulmalar olabilir. Bu durum, doku Doppler görüntüleme (TDI) ile sistolik anüler velositelerin, strain ve strain

hızı ölçümlerinin yapılması ile ortaya konulabilir. Lee ve ark.'nın 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada, kılavuzların ortaya koyduğu geleneksel AKÖ risk modellerine sol ventrikül global longitudinal strain (LV-GLS) değerinin ilave edilmesinin, risk modellerinin prognostik değerini artırdığı ve LV-GLS değerinin artmış AKÖ riski için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir.²²⁵

Sol Ventriküler Apikal Anevrizma

Sol ventriküler apikal anevrizma, HKM'li hastaların yaklaşık %2-5'inde mevcuttur.²²⁶ HKM'de ortaya çıkabilen mid-ventriküler obstrüksiyon sonucu oluşan yüksek sistolik intrakaviter basınç ve düşük atım hacmine bağlı bozulan diyastolik perfüzyon neticesinde meydana gelen miyokart hasarı neticesinde oluştuğu düşünülmektedir. Her ne kadar tanıda kullanılan ilk araç ekokardiyografi olsa da, küçük anevrizmaların tanısında TTE her zaman güvenilir olmayabilir. Tanıda altın standart görüntüleme yöntemi ise kardiyak MRG'dir. Öte yandan, kontrast ajanların kullanımı, TTE'nin sensitivitesini artırmaktadır.

HKM'li hastalarda sol ventriküler apikal anevrizma varlığı, artmış AKÖ ve malign ventriküler aritmi riski ile ilişkilidir. 2020 yılında yayımlanan AHA kılavuzunda; boyuttan bağımsız olarak sol ventriküler apikal anevrizma varlığı, AKÖ açısından majör risk faktörü olarak belirtilmiştir.¹⁸³

Sol Atriyum Boyutu

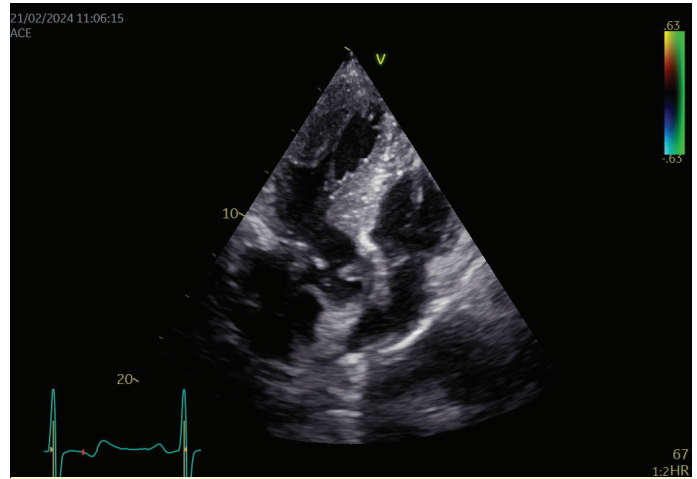
HKM'de sol atriyal dilatasyonun başlıca sebepleri; artmış sol ventrikül dolum basıncı, mitral yetersizlik ve sarkomerik genler kökenli geliştiği düşünülen intrinsek atriyal miyopatidir.^{227,228} HKM'de sol atriyal dilatasyon artmış mortalite riski ile ilişkilidir (Şekil 45). HKM'li 1491 hastada yapılan bir çalışmaya göre; sol atriyum anteroposterior çapının > 48 mm olması, HKM'de artmış kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Benzer şekilde, sol atriyum hacmi de olumsuz kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olarak saptanmıştır.²²⁹ Gerek sol atriyum dilatasyonu gerekse bozulmuş sol atriyum rezervuar fonksiyonu, HKM'de artmış AKÖ ve malign ventriküler aritmi riski ile ilişkilidir.²³⁰ MRG ile kıyaslandığında TTE ile ölçülen sol atriyum hacmi, olduğundan daha küçük bulunabilmektedir. Sol atriyum hacminin ölçümünde altın standart; kardiyak MRG'dir.²³¹

Miyokardiyal Fibrozis

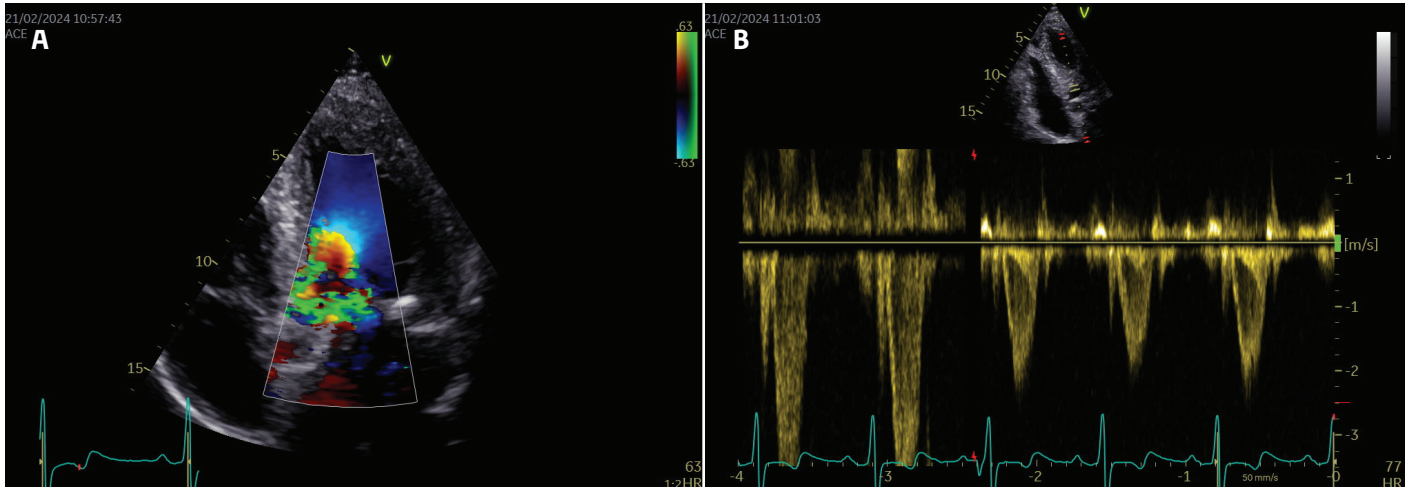
Kardiyak MRG'de LGE, miyokardiyal fibrozise işaret etmektedir. HKM'li hastaların %50'sinden fazlasında, hipertrofik segmentlerde LGE izlenmektedir. HKM'de LGE miktarı ile AKÖ arasında kuvvetli bir ilişki söz konusudur. LGE'nin sol ventrikül kütlelerinin $\geq 15\%$ 'ini oluşturması, AKÖ riskinde iki kat artış ile karakterizedir. Özellikle geleneksel risk modelleri ile AKÖ açısından düşük-orta riskli olarak değerlendirilen hastaların yeniden sınıflandırılmasında miyokardiyal fibrozis değerlendirmesi önemli role sahiptir.²³²

Sol Ventrikül Çıkış Yolu Obstrüksiyonu (LVOTO)

HKM'li hastaların yaklaşık 2/3'ünde istirahatte veya provokasyon ile LVOTO meydana gelmektedir.¹³ LVOTO; ön yük, ard yük ve sol ventrikül kontraktilesinden etkilenen dinamik bir parametredir. LVOTO tanısı, TTE'de M-mod, renkli Doppler, kesintili dalga (PW) Doppler ve sürekli dalga (CW) Doppler ile, apikal 3-boşluk veya 5-boşluk görüntülerden konulabilir (Şekil 46). Yetişkin HKM hastalarında LVOTO varlığı, artmış AKÖ riski ile ilişkilidir. Öte yandan 30 mmHg'nın üzerindeki değerlerde riskte daha fazla artış meydana gelmemektedir.¹⁹³



Şekil 45. Sol atriyum dilatasyonu.



Şekil 46. (A) Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun renkli Doppler ile değerlendirilmesi, (B) PW ve CW Doppler ile değerlendirilmesi.

Girişimsel Tedavi Öncesinde ve Sonrasında İleri Görüntüleme Metotlarının Kullanımı

Sarkomerik HKM'de LVOTO prognostik öneme sahip olup istirahat ve/veya provokasyonla sol ventrikül çıkış yolunda ≥ 50 mmHg gradiyent varlığında semptomatik hastalarda öncelikle beta bloker tedavi önerilmektedir.^{1,183} Semptomların devamı ya da beta bloker intolerans ya da kontrendikasyonu olan hastalarda diltiazem veya verapamil tedavisi verilebilir. Bu tedaviler altında semptomları devam eden hastalarda disopiramid sınıf bir endikasyonla önerilmekle birlikte 2023 ESC Kardiyomiyopati Kılavuzunda Mavacamten tedavisi sınıf IIa endikasyonla yerini almıştır.¹

Medikal tedavi altında semptomları devam eden New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf II-IV semptomatik olan sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti ≥ 50 mmHg olan hastalarda da septal azaltma tedavileri sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Bununla birlikte hafif semptomatik (NYHA sınıf II) olan istirahat veya provokasyon ile LVOTO ≥ 50 mmHg olan hastalarda; orta-ciddi sol atriyum dilatasyonu, sistolik anterior harekete bağlı orta-ciddi mitral yetersizliği (MY), sol atriyum dilatasyonuna bağlı atriyal fibrilasyon gelişmesi veya pulmoner hipertansiyon gelişmesi durumunda tecrübeli merkezlerde septal azaltma işlemi uygulanması önerilmektedir. Septal azaltma işlemleri; cerrahi olarak septal miyektomi işlemi ya da alkol septal ablasyon işlemleridir.^{183,233} Bu işlemlerin yanı sıra alkol yerine septal arterin koil gibi cihazlarla kapatılması veya endokaviter/intramusküler ablasyon işlemleri küçük olgu serilerinde gösterilse de alkol septal ablasyon ve cerrahi miyektomi ile karşılaştırmalı çalışmaları ve güvenlik çalış-

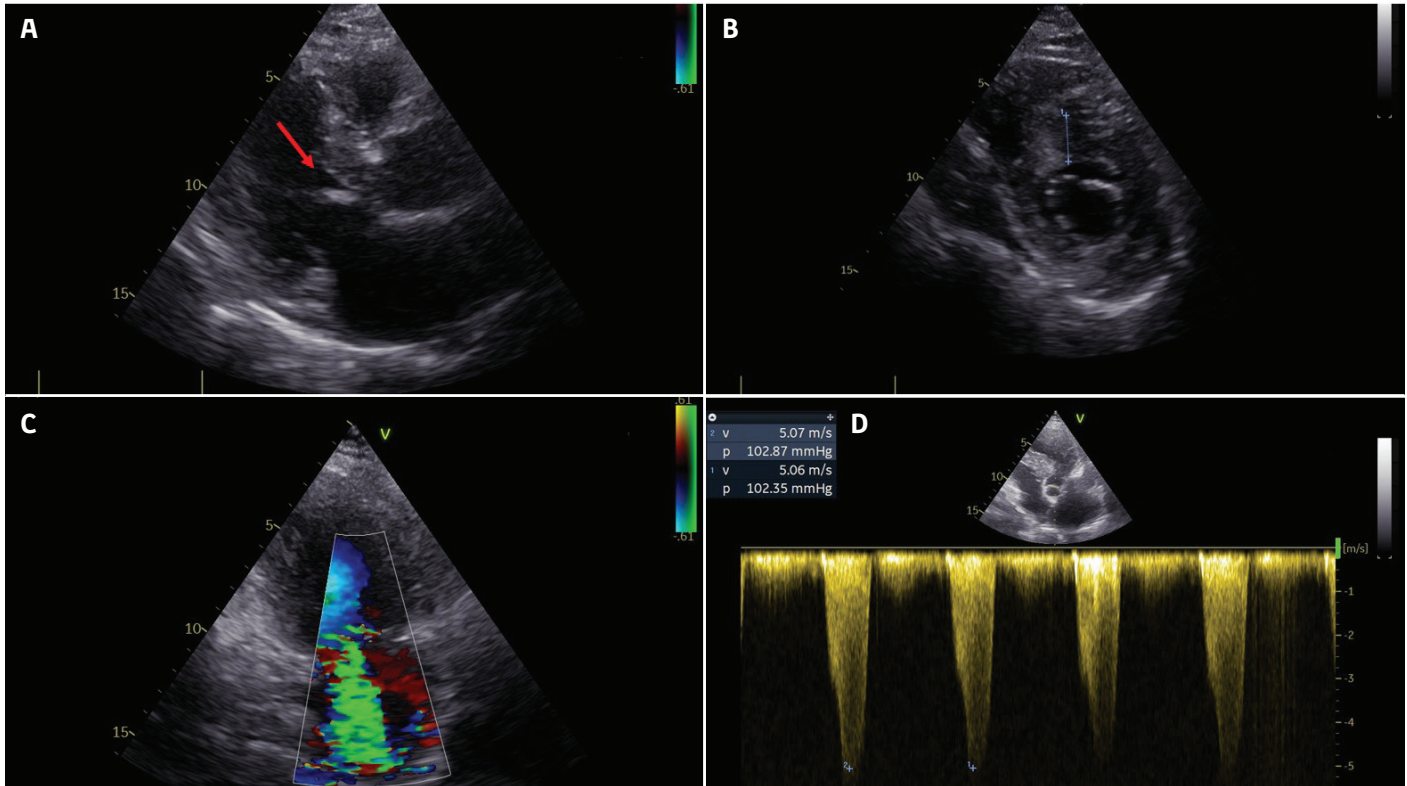
maları olmadığından kılavuzlarda önerilen işlemler; alkol septal ablasyon ve cerrahi miyektomidir.^{1,234,235}

Bu iki işlemin seçiminde, intraoperatif ve postoperatif değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir. Aşağıda alkol septal ablasyon veya septal miyektomi uygunluğunu değerlendirmek için preoperatif dönemde kullanılan görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif ve postoperatif dönemdeki multimodalite görüntüleme yöntemleri anlatılmaktadır.

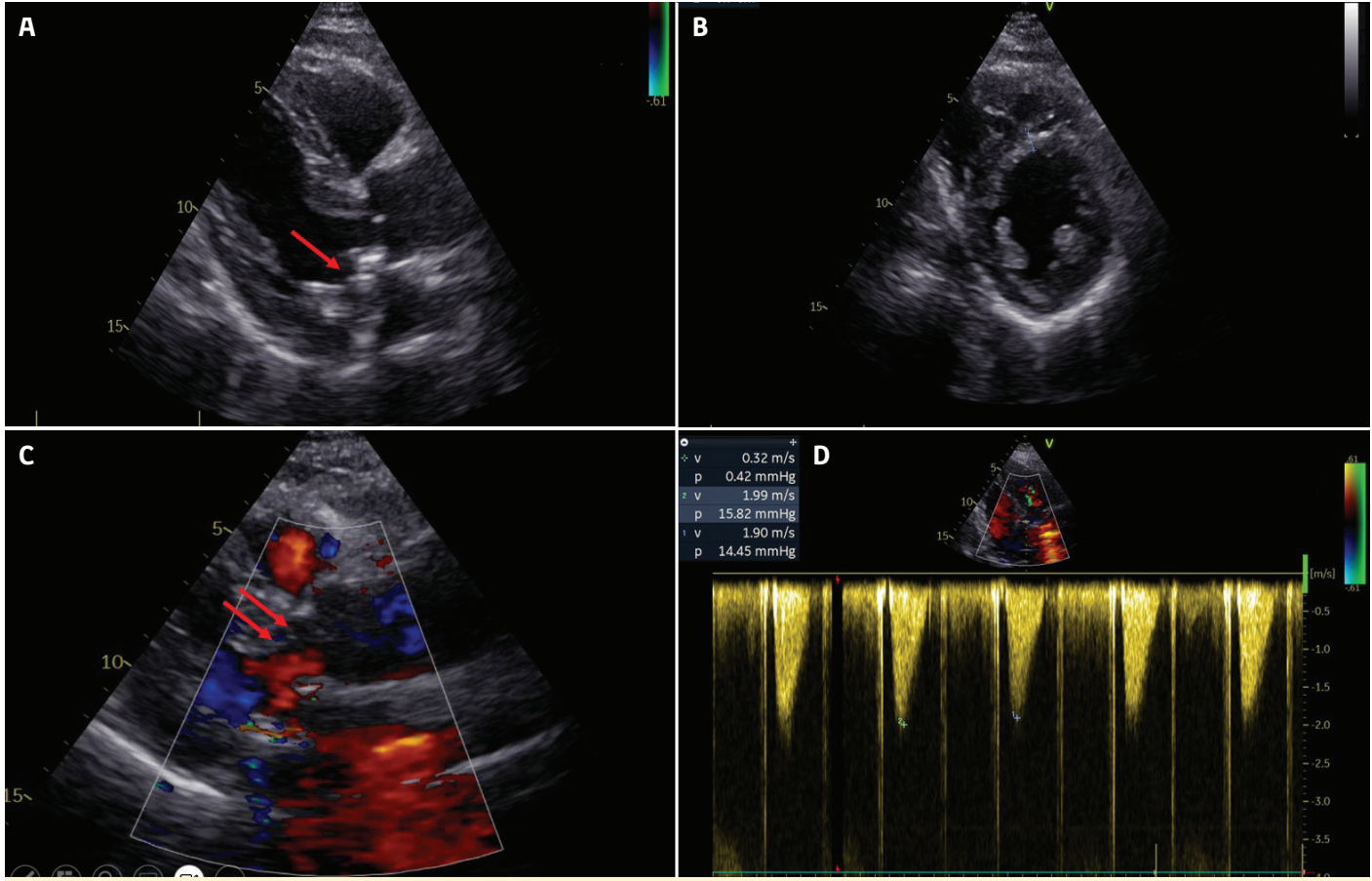
Transtorasik Ekokardiyografi

Girişimsel işlemler için sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) gradiyentinin ölçümünde en sık kullanılan yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE). İstirahat veya provokasyon (valsava, ayağa kaldırmak) ile ölçülen LVOT gradiyentinin ≥ 50 mmHg olduğu semptomatik (NYHA III-IV) hastalarda medikal tedavi gerekliliği mevcuttur. Maksimal medikal tedaviye refrakter ve/veya tolere edemeyen hastalarda girişimsel işlemler uygulanmaktadır. TTE ile interventriküler septum (IVS) kalınlığı, midventriküler veya apikal hipertrofi ve obstrüksiyon varlığı değerlendirilebilmektedir. Miyokart kalınlığının end-diastolde ve parasternal kısa aks görüntüden ölçülmesi önerilmektedir.¹ Görüntünün suboptimal olduğu durumlarda özellikle apikal hipertrofinin tayininde kontrast ekokardiyografi yardımcı olabilmektedir.²³⁶

Aynı şekilde TTE preoperatif dönemde cerrahi miyektomi ve alkol septal ablasyon kararını vermede detaylı bilgi veren ilk basamak ve çoğunlukla kullanılan görüntüleme yöntemidir. IVS bazalı dışında TTE ile belirlenen orta ve apikal bölge hipertrofisi varlığında ya da papiller kasın midventriküler bölgede obstrüksiyona sebep olması



Şekil 47. Sol ventrikül çıkış yolunda 102 mmHg gradient ölçülen hastanın transtorasik ekokardiyografi görüntüleri. Kırmızı ok Mitral anterior leafletin sistolde öne hareketi. (A) IVS 2,1 cm parasternal kısa aks görüntüden ölçümü. (B) Ciddi santral mitral yetersizliği.



Şekil 48. Santral ciddi Mitral yetersizliği olan hastanın septal miyektomi ve mitral kapak replasmanı (MVR) sonrası postoperative transtorasik ekokardiyografi görüntüleri. (A) Kırmızı ok MVR. (B) Parasternal kısa aks IVS 0,7 cm ölçülmüştür. (C) İki kırmızı ok sol ventrikül çıkış yolunda türbülansın kaybolduğu gösterilmiştir. (D) Sol ventrikül çıkış yolunda gradientin olmadığı gösterilmiştir.

durumlarında öncelikli girişimsel tedavi cerrahi septal miyektomi işlemi olmalıdır.

LVOTO'nun sistolde anterior mitral kapak leafletinin anteriora yönelmesine ve IVS'ye dokunmasına (SAM) yol açabilmektedir. Bu durum daha önceleri venturi etkisi ile açıklansa da, mitral kapak aparatının LVOT'taki akım ile süpürülmesi ve IVS'ye doğru itilmesi başlıca mekanizmayı oluşturmaktadır.²³⁷ Sistol sırasında anterior leafletin anteriora yönelimi koaptasyonu bozup MY'ye yol açmaktadır. SAM'a bağlı MY tipik olarak posteriyor ya da lateral yönelimli olup orta geç sistolde görülür. Bu durumda miyektomi ya da alkol septal ablasyon MY'yi de tedavi edecektir. Ek olarak mitral aparat için cerrahi müdahale gerekmemektedir.¹⁹⁵

HKM sıklıkla mitral kapak ve subvalvüler aparat anomalileri ile birliktelik göstermektedir. Anormal yerleşimli papiller kas, uzun leafletler, papiller kasın anteriora yer değiştirmesi, mitral kapak prolapsusu ve korda rüptürü HKM ile birlikte görülebilen primer mitral kapak hastalıkları olup santral ve anterior yönelimli MY varlığında bu anomalilerin mutlaka detaylı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.^{1,238}

Primer kapak hastalığı şüphesi olup net olarak TTE ile değerlendirme yapılamayan hastalarda mutlaka transözefageal ekokardiyografi (TÖE) ya da kardiyak MRG ile mitral kapak ve aparatının değerlendirilmesi girişimsel işlem kararı öncesi önem arz etmek-

tedir.^{197,239} Primer kapak hastalığı varlığı tek başına dispne sebebi olabilmektedir. LVOTO ≥ 50 mmHg olan hastalarda primer mitral kapak ve aparatına bağlı anomali sonucu gelişmiş orta-ciddi MY varlığında septal azaltma işlemi cerrahi miyektomi ve buna ek olarak mitral kapak onarım veya replasmanı olacağından mitral kapağın TTE ile değerlendirilemediği durumlarda ileri görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır (Şekil 47). TTE ile sol atriyum dilatasyonunun gösterilmesi önemli bir prognostik gösterge olup başlıca sebebi artmış sol ventrikül doluş basıncı ve SAM'a bağlı gelişen MY olarak gösterilmektedir.

TTE, septal azaltma işlemleri sonrası LVOTO'yu değerlendirmek için ve takipte ilk sırada kullanılan görüntüleme yöntemidir Aynı zamanda gelişebilecek komplikasyonlar da (ventriküler septal defekt, aort yetersizliği) TTE ile belirlenebilmektedir.

LVOTO HKM'de sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun ana sebebi olup, işlem sonrası TTE ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi; işlem başarısını değerlendirmek için ve prognostik açıdan önem taşımaktadır (Şekil 48).

Transözefageal Ekokardiyografi

TÖE septal azaltma tedavisine karar verme aşamasında önemli role sahip bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle subvalvüler

membran gibi KMP ile karışabilecek durumların tayini ve ekartasyonunda aynı şekilde TTE ile mitral kapağın primer hastalığı şüphesinde TÖE mutlaka yapılmalıdır. İntraprosedürel dönemde TÖE septal miyektomi sırasında gelişebilecek komplikasyonları değerlendirmede (aort yetersizliği, ventriküler septal defekt) ve cerraha yol göstermek amacıyla kullanılmalıdır. Aynı şekilde alkol septal ablasyon sırasında uygun septal dalı bulurken verilen kontrast ya da ajite salinin görüntülenmesi ve operatöre yol göstermesi açısından TÖE mutlaka işlem sırasında yapılmalıdır. La Canna ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada üç boyutlu TÖE'nin güvenli olarak hedefi belirlemede etkin olduğu ve uzun dönem başarının yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁴⁰ Yukarıda da belirtildiği üzere septal azaltma işlemleri sırasında TÖE; işlemin standart bir parçası olmalıdır.

İşlem sırasında LVOTO'da azalmanın değerlendirilmesi ve aynı zamanda MY'nin derecesinin belirlenmesinde TÖE yol gösterici olmaktadır. Primer mitral kapak anomalilerinde onarım veya replasman sırasında da kapağın değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Alkol septal ablasyonu sırasında başarı şansını artırdığı gibi infarkt alanının daha küçük ve kalp bloğu gibi komplikasyonların daha az olmasını sağlamaktadır. LVOTO'da azalma genelde işlem sırasında gözlemlense de septal skar oturması zaman alabilmektedir (genelde üç ayda skar yerleşmektedir). Bu nedenle takiplerde TTE ile LVOTO'da azalmanın değerlendirilmesi önerilir. Aynı şekilde LVOTO'nun tekrarlama olasılığı olduğundan kontrol TTE ile LVOT gradiyent ölçümü önerilmektedir.¹⁸³

TÖE ciddi MY'si olup da cerrahiye gidemeyen hastalarda uygulanan perkütan işlemlerde de (mitraklip) işlemin bir parçası olarak kullanılmaktadır.²⁴¹

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)septal azaltma işlemi öncesi özellikle ekokardiyografinin akustik pencerelerinin suboptimal olduğu durumlarda kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Aynı şekilde anormal yerleşimli papiller kas varlığı tespitinde kullanılabilir. Korda olmadan hipertrofiye olmuş anterolateral kasın direkt olarak mitral kapağa tutunduğu durum mid-kaviter hipertrofinin önemli bir sebebi olup cerrahi planlamayı değiştireceğinden TTE'de şüphe halinde mutlaka kardiyak MRG ile değerlendirme yapılması gerekmektedir. Kardiyak MRG aynı zamanda mitral kapak anomalilerinin değerlendirilmesinde de TÖE'ye ek olarak kullanılabilir. Septal azaltma işlemi öncesi hipertrofik segmentlerin belirlenmesi ve fibrozis oranı için de MRG'ye başvurulması işlem başarısı için önerilmektedir.

Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ve Nükleer Görüntüleme

TTE'nin suboptimal olduğu ve KMR'nin uygun olmadığı durumlarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için kardiyak bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Esas olarak alkol septal ablasyon öncesi hedef septal perforatörü belirlemek için de kullanılması önerilmektedir.²⁴² Nükleer görüntüleme, septal azaltma işlemleri sonrası işlem başarısını değerlendirmek için kullanılabilir. İşlem başarılı olduğunda perfüzyon paterninde düzelme görülmektedir.^{243,244}